



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2421/85
 (22) Indleveringsdag: 30 maj 1985
 (41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1985
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 06 jun 1995
 (86) International ansøgning nr.: -
 (30) Prioritet: 31 maj 1984 US 615835

(51) Int.Cl.6

G 01 N 30/00
 A 01 N 59/12

(73) Patenthaver: *EUROCELTIQUE S.A.; 122 Boulevard De La Petrusse; Luxembourg, LU
 (72) Opfinder: William *Pollack; US, Oliver *Iny; US

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Fremgangsmåde til bestemmelse af indholdet af ligevægts-iod i en vandig opløsning af en iodoform samt et kimdræbende middel indeholdende en vandig opløsning af povidon-iod og en iodatforbindelse i opløsning

(56) Fremdragne publikationer

GB off.g.skrift nr. 2060385

US pat. nr. 3028300

Andre publikationer: W.B. Hugo: "Inhibition and destruction of the microbial cell", chapter 3E;
 J.R. Trueman: "The halogens", part IIIB: "Iodophors", pp. 171-180,
 1971, Academic Press, London, GB.

(57) Sammen drag:

2421-85

Der beskrives iodholdige kimdræbende præparater, hvori indholdet af ligevægts-iod i vandig opløsning kan holdes mellem 1 og 20 ppm, fortrinsvis mellem 2 og 15 ppm med henblik på opnåelse af en forudbestemt kimdræbende aktivitet. Mængden af ligevægts-iod i en vandig iodoformopløsning bestemmes ved at underkaste en sådan opløsning et antal ekstraktioner med forskellige mængder af et med vand ikke blandbart opløsningsmiddel for iod, idet koncentrationen af ligevægts-iod i hver mængde af med vand ikke blandbart opløsningsmiddel bestemmes, hvorpå koncentrationerne ekstrapoleres til en teoretisk nulværdi, der er et mål for mængden af ligevægts-iod i den vandige iodoformopløsning. De kimdræbende iodoform-sammensætninger kan omfatte en iodoform, citronsyre og iodat.

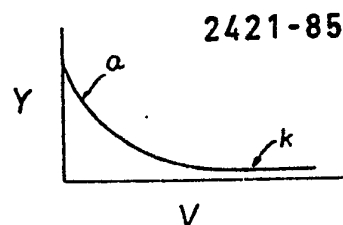


FIG.1

Iod er et ikke-metallisk grundstof af halogengruppen og er det eneste halogen, der er fast ved almindelige temperaturer. Det er blevet påvist, at iod kan have valenser i området fra -1 til +7, og forbindelser, der er termodynamisk stabile med hensyn til deres grundstofbestanddele, vides at eksistere for samtlige af iodets oxidationstrin.

Iod blev opdaget tidligt i det 19. århundrede, og den første praktiske terapeutiske anvendelse af iod var som middel imod struma. Kort efter denne anvendelse fulgte anvendelsen af iod som kimdræbende middel ved sårbehandling. Det var under den nordamerikanske borgerkrig, at den første vidt udbredte anvendelse af iod som antiseptisk og kimdræbende middel blev udviklet til behandling af krigssår. Efter den tid er iod blevet anerkendt som et foretrukket kimdræbende middel, men på grund af visse iboende kemiske, fysiske og biologiske egenskaber er dets anvendelse som antiseptikum og afkimmingsmiddel til mennesker og dyr begrænset.

Frit iod har et højt damptryk, der medfører, at farmaceutiske sammensætninger har en varierende kimdræbende styrke, efterhånden som iod-indholdet fordamper fra et antiseptisk præparat under dettes ældning. Ydermere er iodets høje damptryk en kontraindikation imod anvendelse i lukkede rum, såsom kropshulrum eller under en bandage, på grund af ætsende ødelæggelse af hud, slimhinder og andre levende væv. Selv om iodets generelle systemiske toksicitet er lav, har dødsfald indtrådt efter indtagelse af iod-opløsninger. Imidlertid er de patologiske ændringer, der er blevet iagttaget i dødelige tilfælde af iod-forgiftning, for det meste resultatet af vævshypoxi og lokale ætsende ødelæggende virkninger, snarere end systemisk iodforgiftning.

En anden begrænsning for anvendelsen af iod som kimdræbende middel er dets lave opløselighed i vand, nemlig 0,034%

ved 25°C. Ganske vist kan iodets opløselighed i vand for-
øges ved anvendelse af alkohol, som f.eks. i ioldtinktur,
eller ved anvendelse af uorganiske metalsalte som opløse-
liggørende midler, såsom f.eks. natriumiodid og/eller

- 5 kaliumiodid ved tilberedning af Lugol's opløsning, men
sådanne iod-opløsninger besidder også de samme toksiske
vævsmanifestationer, som i almindelighed udgør en begræns-
ning for anvendelsen af iodholdige kimdræbende opløsning-
ger.

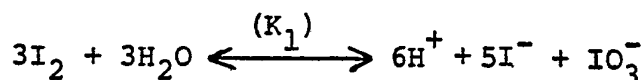
10

Når alkohol anvendes som opløsningsmiddel for iod, er anven-
delsen af sådanne præparater på skrammet eller såret hud
eller slimhinder smertefuld og skadelig. Efterhånden som
alkoholen fordamper vil iodkoncentrationen stige, hvad der
15 forøger sandsynligheden for svidning, ætsende ødelæggelse
og misfarvning af væv.

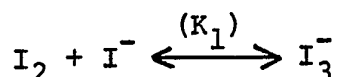
Metalioidider er blevet anvendt til at opløseliggøre frit
iod i vand ved direkte dannelse af et vandopløseligt kom-
20 plex, der dannes mellem det diatomiske iod I_2 og iodid-
ionen I^- til dannelse af I_3^- -ioner. Sådanne vandige iodopløs-
ninger har ikke ændret de toksiske vævsreaktioner af iod i
grundstofform, og svidning og misfarvning optræder vedbli-
vende. Faktisk er sådanne uheldige reaktioner nu mere hyp-
25 pige, eftersom større koncentrationer af frit iod anvendes
til at tilberede de vandige kimdræbende iodpræparater.

Iod i vandig opløsning dissocierer til ligevægt som føl-
ger:

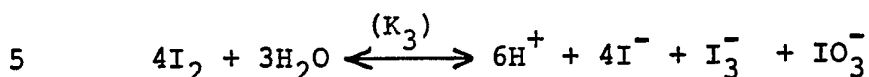
30



- idet ligevægtskonstanten K_1 er ca. 4×10^{-46} afhængigt
af temperaturen. I vandige medier kompliceres dissociations-
35 fænomenet for diatomisk iod yderligere ved dannelse af
flere arter iodid-ioner, hvoraf den mest betydende er tri-
iodid-ionen, idet ligevægtskonstanten K_2 er ca. $7,5 \times 10^2$.



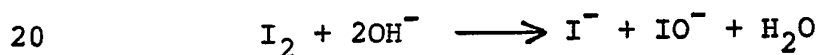
Det foretrækkes at kombinere disse ligevægtsreaktioner ved beskrivelsen af dissociationen af diatomisk iod i vandige opløsninger som:



idet ligevægtskonstanten K_3 er ca. 3×10^{-43} .

Iod er et mildt oxidationsmiddel i sur opløsning med et redox-ligevægtpotentiale på 0,534V ved 25°C for ionparret iod-iodid. Iod vil let oxidere sulfit til sulfat
 10 og thiosulfat til tetrathionat, medens ferri- og cupri-salte reduceres i sur opløsning af iodidionen under dannelse af frit iod. I fortyndede opløsninger vil iod oxidere svovldioxid fuldstændigt til svovlsyre, medens iodider reducerer svovlsyre til svovldioxid, svovl og endda
 15 hydrogensulfid, under frigørelse af frit iod.

I neutrale eller svagt basiske opløsninger udøver iod en noget kraftigere oxidationsvirkning på grund af dannelsen af hypoiodit-ionen i overensstemmelse med følgende reaktion:



Sådanne vandige opløsninger er kraftige iodiseringsmidler og bevirker redox-ændringer i kropsproteiner og andre biologiske substanser indenfor det basiske fysiologiske pH-område. Iod vil bindes til umættede bindinger i vævs-
 25 proteiner, hvorved disse denatureres og essentielle fysiologiske reaktioner afbrydes.

I et forsøg på at overvinde den skadelige vævstoksicitet, der er iagttaget ved vandige og vandig-alkoholiske opløsninger

ger af iod under samtidig bibeholdelse af den kimdræbende virkning af frit iod er der blevet fremstillet vandopløselige organiske komplekser af iod med organiske polymere. Det er blevet påvist, at kombinationen af frit iod og visse or-
5 ganiske polymere, som f.eks. polyvinylpyrrolidon og detergent-polymere, forøger vandopløseligheden af frit iod, og sådanne produkter af polymere og iod betegnes som iodoformer.

De organiske polymere, der anvendes til dannelse af en iodo-
10 for, omfatter et bredt område i molekylvægt og kædelængde og kan være enten ioniske eller ikke-ioniske og desuden have eller ikke have overfladeaktive egenskaber. Komplekset er baseret på løse bindinger mellem iodet og den organiske polymer, og vandige opløsninger med op til 30 vægt-% iod
15 kan fremstilles.

Den generelle klasse af organiske iodoform-forbindelser omfatter to klart adskillelige polymergrupper, hvoraf den første kun indeholder et medlem, nemlig polyvinylpyrrolidon,
20 der er en ikke-detergent, ikke-ionisk og ikke-overfladeaktiv polymer, idet den anden gruppe omfatter det store område af detergenter og overfladeaktive polymere, herunder ikke-ioniske, anioniske og kationiske overfladeaktive polymere. Polymere fra begge grupper indgår i kompleks forbindelse med
25 frit iod til dannelse af iodoformen.

Fremgangsmåden til fremstilling af et iodoform-kompleks består stort set i at bringe diatomisk frit iod i intim berøring med den valgte polymer, enten i tør tilstand eller pulverform
30 eller under tilstedeværelse af et passende opløsningsmiddel. Kompleksdannelsen kan fremskyndes ved anvendelse af varme. Efter afslutning af reaktionen opnås et udbytte af iodoform-komplekset af den pågældende polymer-bærer med iod i visse reproducerbare indbyrdes forhold.

35

Den udbredte anvendelse af kimdræbende iodoform-præparater har nu vist, at problemerne med iodets vævsirriterende virk-

ning, vævsmisfarvning og ødelæggende ætsning i alt væsentligt er blevet elimineret ved iodoforkompleksring, selv om den kimdræbende styrke, der kendes for frit iod, er forblevet i alt væsentligt uændret.

5

Undersøgelser har vist, at den mikrobicide styrke af kimdræbende iodoformpræparater er i hovedsagen den samme som, hvad der kendes ved vandige og/eller alkoholiske opløsninger af frit iod, til trods for iodoformernes ændrede vævstoksicitet.

- 10 Det har vist sig, at den overlegenhed, som de kimdræbende iodoformpræparater udviser i forhold til de vandige og/eller alkoholiske uorganiske opløsninger af frit iod, i hovedsagen består i formindsket toksicitet, nedsat vævsirritation, sænket iod-damptryk samt undgåelse af misfarvning af huden
15 og naturlige tekstiler.

Efterhånden som fordelene ved de iodoformbaserede kimdræbende midler bestående i en lavere hyppighed af uheldige skadelige vævsreaktioner blev anerkendt, blev der udfoldet bestræbelser
20 for at udvikle fremgangsmåder til at måle det kvantitative omfang af kompleksdannelsen mellem iodet og den organiske polymer for derved at gøre det muligt at sammensætte kimdræbende præparater på basis af iodoformer med forbedret stabilitet og reproducerbarhed.

25

- Iodoformpræparater karakteriseres ud fra deres indhold af tilgængeligt eller titrerbart iod, der anses som den mængde iod, der frigøres fra komplekset under udøvelse af den kimdræbende virkning. Imidlertid giver sådanne bestemmelser af
30 tilgængeligt iod ikke noget sandt billede af iodoformens samlede iodindhold, heller ikke af dens kimdræbende styrke.

- Iodiforopløsninger kategoriseres også på grundlag af den mængde iod, der kan ekstraheres med et ikke- eller ublandbart
35 organisk opløsningsmiddel, og denne mængde udtrykkes som præparatets fordelingskoefficient. Således ekstraheret iod defineres som ikke-kompleksbundet eller frit iod og tages

som udtryk for iodoforens integritet. Det er blevet postuleret, at det ikke-kompleksbundne iod er årsagen til de toksiske reaktioner og ustabile og ildelugtende præparater, medens fordelingskoefficienten er blevet anvendt som alment
 5 kriterium til at forudsige præparatets lagringsstabilitet, såvel som forekomsten af toksiske vævsreaktioner.

Fra US-patentskrift nr. 3.028.300 er det kendt at bestemme iodindholdet ved ekstraktion med et vandublandbart opløsningsmiddel, hvilket beskrives nærmere i det følgende. De i
 10 ovennævnte US-patentskrift omhandlede opløsninger har meget lave koncentrationer af tilgængeligt iod, betydningen af ligevægts-iod omtales ikke, og opløsningerne har ingen stabile koncentrationer af ligevægts-iod i længere tidsrum.

15

Tilsvarende gælder for de opløsninger, som er kendt fra W.B. Hugo: "Inhibition and destruction of the microbial cell" (1971), side 171-180.

20 Fra GB-A-2.060.385 er det kendt at sætte iodationer til iod, men med det overordnende formål at eliminere alt ligevægts-iod. Dette medfører en ringe stabilitet.

Ifølge den kendte teknik foretages bestemmelsen af en iodo-
 25 for-opløsnings fordelingskoefficient ved ekstraktion af nøjagtigt 1 ml af en iodo-for-opløsning, hvis tilgængelige ionmængde er blevet bestemt på forhånd, med 25 ml heptan i en tilproppet glasbeholder. Iodindholdet i heptanlaget måles spektrofotometrisk ved 525 mμ og fordelingskoefficienten
 30 (FK) beregnes fra formlen:

$$FK = \frac{\text{mg } I_2 \text{ i vandfase}}{\text{mg } I_2 \text{ i heptan}} \times \frac{\text{ml heptan}}{\text{ml vandfase}}$$

35

0

Sammenhængen mellem fordelingskoefficienten og den kvantitative kompleksdannelsesgrad i et kimdræbende iodoformpræparat blev undersøgt empirisk ved påvisning af iodlugt i visse iodoformopløsninger, men ikke i andre. Når der blev foretaget bestemmelse ifølge ovennævnte fremgangsmåde, viste iodoformopløsninger med en kraftig iodlugt sig at have en fordelingskoefficient på ca. 100. Iodlugten af sådanne iodoformopløsninger formindskedes i samme udstrækning, som fordelingskoefficienten gav udtryk for utilfredsstillende kompleksdannelse mellem polymer og iod og heraf følgende lugt, eftersom det blev antaget, at sådanne opløsninger indeholdt en stor mængde frit, ikke-kompleksbundet iod. Når en iodoformopløsnings fordelingskoefficient blev bestemt som større end 200, blev der imidlertid ikke påvist nogen iodlugt, og det blev derfor antaget, at der forelå en tilfredsstillende kompleksdannelse mellem iod og polymer. Der blev fremsat den teori, at det kvantitative niveau for iodkompleksdannelsen i en iodoformforbindelse står direkte i forhold til fordelingskoefficienten, men i modsat forhold til styrken af den påviste iodlugt, jfr. f.eks. US-patentskrift nr. 3.028.300.

Det har imidlertid vist sig, at dette kriterium for iodoformens integritet, skadelige reaktioner og kimdræbende styrke baseret på antagelsen af fordelingskoefficienten som et mål for iod-bindingen eller dannelse af polymeriodkompleks repræsenterer en fejltagelse, eftersom det ikke tager hensyn til de komplicerede dynamiske ligevægtsfunktioner for iod i vandige iodoformopløsninger, der repræsenterer mangeartede termodynamisk stabile eller metastabile iod-tilstande, som er uafhængige af graden af polymerkompleksdannelsen.

De dynamiske systemer, der findes i vandige iodoformopløsninger, danner til stadighed nye ligevægtstilstande efterhånden som iodet fjernes af det ikke-blandbare opløsnings-

0

middel under prøveperiodens forløb. Fordelingskoefficientens manglende evne til at være et mål for kompleksdannelsen i iodoforen kan let vises ved at sammenligne egenskaberne for iodoforopløsninger med forskellige fordelingskoefficienter under anvendelse af de i denne teknik angivne kriterier for tilstedeværelsen af tilfredsstillende binding.

5

Iodoforopløsninger blev tilberedt i overensstemmelse med den til USA's Pharmacopeia, 20. reviderede udgave, hørende monografi for povidon-iod-opløsninger, og viste sig at udvise fordelingskoefficienter spredt over et bredt område, når der blev foretaget bestemmelse ifølge den tidligere tekniks fremgangsmåde. Disse opløsninger blev undersøgt med henblik på sammenhængen mellem fordelingskoefficienten, iodlugtens intensitet og hyppigheden af vævsirritation.

15

Som yderligere grundlag for sammenligning og kontrol blev opløsningerne sammenlignet med egenskaberne for en stærk vandig iodopløsning ifølge USA's Pharmacopeia, også kendt som Lugol's opløsning, der er en ikke-kompleksbunden, uorganisk vandig opløsning af iod.

20

Tilstedeværelsen eller fraværelsen af en iodlugt blev bestemt ad organoleptisk vej, og graden af iodlugt blev angivet på en skala fra 1+ til 4+ under anvendelse af den i foregående afsnit omtalte, ikke-kompleksbundne stærke vandige iodopløsning som referencenorm.

25

Fordelingskoefficienten blev bestemt i overensstemmelse med den ovenfor beskrevne tidligere kendte metode ved at ekstrahere 1 ml af på forhånd titreret povidon-iod-opløsning ifølge USA's Pharmacopeia med 25 ml vandmættet heptan i en tilproppet glasbeholder, der holdes på $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Der blev taget prøver af heptanlaget, og dets iodindhold blev

30

35

0

bestemt ved 525 m μ med et spektrofotometer af typen Beckman Model DU-7. Det tilbageblevne iod i det vandige prøvelag blev beregnet ved udregning af forskellen. Fordelingskoefficienten (FK) blev beregnet ud fra ligningen:

5

$$FK = \frac{\text{mg I}_2 \text{ tilbage i vandfasen}}{\text{mg I}_2 \text{ heptan}} \times \frac{\text{ml heptan}}{\text{ml vandigt lag}}$$

10

Den stærke vandige iodopløsning, der tjente som kontrolpræparat, blev behandlet på samme måde som beskrevet ovenfor. Prøveresultaterne for de undersøgte opløsninger er vist i tabel I.

15

De forskellige prøveopløsninger blev derpå afprøvet på kaniner med hensyn til topisk hudirritation. Hver prøveopløsning blev påført en kanin's barberede ryghud og dækket med et stykke gaze. Prøveopløsningens evne til at irritere kaninhuden blev undersøgt efter 1 døgns berøring. Resultaterne fremgår ligeledes af tabel I.

20

Tabel I

25	Povidon-iod-prøveopløsninger ifølge USA's Pharmacopeia		Fordelingskoefficient	Lugt	Irritation af kaninhud
	nr.				
	1		123	ingen	ingen
	2		44	++	ingen
	3		35	+++	irritation
30	4		338	ingen	ingen
	5		23	ingen	ingen

KONTROLPRÆPARAT

35	Stærk vandig iodopløsning ifølge USA's Pharmacopeia	18	++++	irritation
----	---	----	------	------------

0

Ved sammenligning af de prøveresultater, der er opnået for de forskellige opløsninger, kan det let vises, at der ikke er nogen sammenhæng mellem fordelingskoefficienten og kriterierne ifølge den tidligere teknik. Således udviser

5

kontrolopløsningen, nemlig den stærke vandige iodopløsning ifølge USA's Pharmacopeia, der er en ikke-kompleksbunden, uorganisk vandig opløsning uden nogen organisk polymer, en fordelingskoefficient på 18 og en iodlugt på 4+, og den bevirkede en udtalt irritation på kaninhud.

10

Povidon-iod-prøveopløsning nr. 4, der udviser en fordelingskoefficient på 338, havde ingen iodlugt og forårsagede ingen hudirritation. Disse opløsningers egenskaber stemmer overens med kriterierne ifølge den tidligere teknik.

15

Det viste sig imidlertid, at når den fordelingskoefficient, der var bestemt for andre iodoform-præparater i prøveserien, blev sammenlignet med kriterierne ifølge den tidligere teknik, at den forudsigelsesværdi, som ifølge den tidligere teknik var tillagt fordelingskoefficienten, var usikker, varierende og i praksis i alt væsentligt uden mening.

20

Povidon-iod-prøveopløsning nr. 5, der udviser omtrent den samme fordelingskoefficient som den ikke-kompleksbundne uorganiske kontrol-iodopløsning, nemlig den stærke vandige iodopløsning ifølge USA's Pharmacopeia - dvs. 23 sammenlignet med 18 - har ingen iodlugt og forårsager ingen hudirritation. Povidon-iod-prøveopløsning nr. 2 udviser en fordelingskoefficient på 44, men en iodlugt

25

30

I kontrast hertil står egenskaberne ved povidon-iodopløsning nr. 3, hvis fordelingskoefficient er 35 og udviser en iodlugt på 3+ og virker irriterende. Povidon-iod-

35

- 0 opløsning nr. 1, hvis fordelingskoefficient er 123 - altså et godt stykke under 150 - er lugtfri og irriterer ikke.

Når disse modstridende og ubeslægtede forskelle i iodo-
for-opløsningernes reaktion sammenlignes med fordelings-
5 koefficienten, fremgår det ikke alene, at fordelingskoefficienten er upålidelig som et mål for iodofores integritet, men opmærksomheden henledes også på den iboende variabilitet, der kan iagttages ved bestemmelse af iodfordelingskoefficienten for iodofor-opløsningen. Sådanne variationer
10 i iodofor-opløsningers iodfordelingskoefficient er velkendte indenfor denne teknik. Denne variabilitet i en iodofor-opløsnings fordelingskoefficient opstår, fordi der ikke findes den samme molekyl-art i de to væskefaser.

15 Fordelingskoefficienten for et opløst stof defineres som forholdet mellem de mængder af stoffet, der er opløst i to ikke-blandbare væsker ved ligevægt. Eftersom fordelingsloven (Nernsts lov) er bestemt til at udtrykke adfærden af kun et enkelt kemisk stof, når dette fordeler sig mellem de to ikke-blandbare væskefaser, vil en hvilken som
20 helst tilbøjelighed til abnorm fordeling af det opløste stof i den ene eller den anden fase resulterer i en afvigelse fra den normale fordelingskoefficient.

25 Iod-parten af povidon-iod-komplekset findes i en vandig iodofor-opløsning i form af forskellige arter termodynamisk stabilt anionisk iod og diatomisk iod. Iod i forskellige anioniske former kan omdannes til diatomisk iod
30 under forløbet af deres respektive ligevægtsreaktioner. De anioniske arter fordeler sig ikke ind i det ekstraheerende opløsningsmiddel, som kun fjerner det ikke-ioniske iod. Sådant iod frembringes under forløbet af iod-lige-

0

vægtsreaktionen, og dets ekstraktion ved hjælp af opløsningsmidlet fraktionerer ligevægtstilstanden. Den forstyrrede ligevægtsreaktion bliver snart genoprettet under gendannelse af nye arter anionisk iod, men nu ved et andet
5 koncentrationsniveau, eftersom det tidligere vandige iodindhold i opløsningen er blevet formindsket af det ekstraherende opløsningsmiddel.

10

Det er af denne grund, at fordelingskoefficienten for iodo-
for-opløsninger vil variere betydeligt i praksis, eftersom bestemmelsen af disse værdier er baseret på den fejlagtige antagelse, at der i hver fase kun findes en enkel molekyl-art af stoffet. Fordelingskoefficienten, som skulle give et billede af den samlede koncentration af det
15 ene opløste stof i hver fase, er derfor uden mening som mål for polymer-kompleksdannelse, iodoforens integritet og muligheden for skadelige hudirritationer.

20

Efter som iodoforens iod, der har den mikrobedræbende
virkning, findes i opløsning i dynamisk ligevægt med ioniske iod-arter, vil fjernelse af en eller flere af iod-arterne medføre dannelse af nye ligevægtsformer. Det ekstraherende opløsningsmiddel fjerner eller forbruger iod fra iodofor-opløsninger på lignende måde som den mikro-
25 bielle og organiske belastning under anvendelse af iodofor-opløsningen til afkimmingsformål. Den mængde iod, som i et iodofor-præparat står til rådighed for kimdræbende virkning, er derfor den mængde iod, som på anvendelsestidspunktet findes i ligevægt i opløsningen. Et sådant
30 ligevægts-ionindhold repræsenterer præparatets kimdræbende styrke, men ikke præparatets titrerede samlede iodindhold, heller ikke den tilsyneladende fordeling af iod, der er bestemt for de to opløsningsmidlers vedkommende i overensstemmelse med teknikens stadi. Selv om iodofor-opløsning-

35

0

ger indenfor denne teknik bedømmes på grundlag af tilgængeligt eller titrerbart iod, er det ligevægts-iodet, der er den særlige form for iod, som findes i iodoform-opløsningen, der står øjeblikkeligt til rådighed til udøvelse af den mikrobedræbende virkning. Denne form for iod adskiller sig fra titrerbart iod og de andre iod-arter, der findes i iodoform-opløsningen, og en iodoform-opløsnings ligevægts-iodindhold skal skelnes fra opløsningens titrerbare iodindhold.

10

Et iodoform-præparats titrerbare iodindhold omfatter iod-reservoiret i iodoform-præparatets povidon, iod svarende til de særlige dynamiske ligevægtsreaktioner, der optræder i en iodoform-opløsning, såvel som det i opløsningen værende ligevægts-iod:

15

$$\text{Titrerbart iod} = \text{reservoiriod} + \text{ligevægts-iod}$$

20

Det er imidlertid ligevægts-iodet alene, som i et hvilket som helst givet øjeblik udøver præparatets mikrobedræbende virkning. Den del af det titrerbare iodindhold, der bliver tilbage efter at den tilstedeværende mængde ligevægts-iod er blevet fratrasket, tjener som iod-reservoir til at frembringe nyt ligevægtsiod i opløsningen, efterhånden som det forbruges af den mikrobielle og bio-organiske belastning under forløbet af den mikrobedræbende aktivitet, men udøver ikke selv nogen sådan kimdræbende virkning.

25

30

Det er således nødvendigt at udtænke en enkel fremgangsmåde til bestemmelse af indholdet af ligevægts-iod i en iod-opløsning, og således have et mål på en sådan opløsnings kimdræbende aktivitet.

35

Det er således formålet med opfindelsen at anvise en fremgangsmåde til måling af en iodoform-opløsnings lige-

- vægtsindhold. Det er ligeledes formålet med opfindelsen at anvise en mulighed for regulering af indholdet af ligevægts-iod i en iodoformopløsning og derved muliggøre regulering af en sådan opløsnings kimdræbende aktivitet. Det er endvi-
- 5 dere formålet med opfindelsen at tilvejebringe forbedrede kimdræbende opløsninger, der indeholder bestemte mængder af ligevægts-iod. Desuden er det formålet med opfindelsen at anvise forbedrede kimdræbende opløsninger, der indeholder iod, citronsyre og iodat.
- 10 Dette opnås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til bestemmelse af indholdet af ligevægts-iod i en vandig opløsning af en iodoform indeholdende iod bundet til iodoform og iod i opløsning, idet det således bundne iod og det opløste iod
- 15 er i indbyrdes ligevægt, ved hvilken fremgangsmåde en forudbestemt mængde af den vandige iodoform ekstraheres med en forudbestemt mængde vandublandbart opløsningsmiddel for iod, og iodindholdet i opløsningsmidlet bestemmes.
- 20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en forudbestemt mængde af den vandige iodoformopløsning underkastes et antal ekstraktioner, hver med en forskellig mængde af et vandublandbart opløsningsmiddel for iod, således at ligevægts-iod ekstraheres til hver af mængderne af det
- 25 med vand ublandbare opløsningsmiddel, koncentrationerne af ligevægts-iodet i hver af mængderne af det med vand ublandbare opløsningsmiddel bestemmes, og de således bestemte koncentrationer af ligevægts-iod ekstrapoleres til en teoretisk nulværdi for det med vand ubland-
- 30 bare opløsningsmiddel, idet den ekstrapolerede nulværdi er mængden af ligevægts-iod i den vandige iodoformopløsning, hvilken mængde også udgør den mængde iod, der er tilgængelig for kimdræbende virkning.

0

Denne fremgangsmåde kan gennemføres ved, at et antal portioner af iodoform-opløsningen underkastes ekstraktion med forskellige mængder af et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, hvorpå iodkoncentrationen i de forskellige mængder af det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel, der er blevet anvendt ved ekstraktionen, bestemmes. Ved analyse af de således fremkomne data dannes en ligning til at bestemme iodkoncentrationen i de forskellige mængder af det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel som funktion af den faktisk ved ekstraktionen anvendte mængde opløsningsmiddel.

Derpå tegnes en kurve over denne sammenhæng, idet der ekstrapoleres til en teoretisk nulværdi ved at fortsætte kurven til skæringspunktet med Y-aksen, idet denne værdi anvendes som mål for den mængde iod, der er tilgængelig for ekstraktion i selve iodoform-opløsningen.

Opfindelsen er mere specifikt rettet på ekstraktionen af en iodoform-opløsning med mange forskellige forhold mellem mængden af det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel og mængden af iodoform-opløsning, idet der anvendes forholdsvis små forhold i området 1:1, 2:1, 3:1 og forholdsvis høje forhold i området 50:1, 100:1 og 150:1, regnet som forholdet opløsningsmiddel:iodoform-opløsning. Hvert af disse forskellige ekstraktionsforholdsområder, dvs. det lave og det høje område, analyseres derpå til bestemmelse af to særskilte sammenhænge mellem mængden af iod ekstraheret af det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel som funktion af rumfangsforholdet og to ligevægtskonstanter K_1 og K_2 , nemlig i overensstemmelse med formlerne:

$$Y_1 = A_1 e^{-K_1 V} \quad \text{og} \quad Y_2 = A_2 e^{-K_2 V}$$

hvor

35

Y = masse af ekstraheret I_2^0

V = rumfangsforhold opløsningsmiddel:iodoform-opløsning

K_1 = ligevægtskonstant

K_2 = ligevægtskonstant

5 A = konstant ved rumfangsforhold 0.

To sådanne særskilte ekstraktionsligninger bestemmes og kan analyseres og fremstilles grafisk hver for sig. Fra de to ligninger beregnes Y_1 og Y_2 til bestemmelse af RSF-værdien, nemlig det iod-indhold i iodoform-opløsningen, der kan
10 frigøres hurtigt til en hurtig kimdræbende virkning, og den samlede MSF, dvs. den samlede mængde I_2^0 , der står til rådighed for afkimning. Forskellen mellem MSF-værdien og RSF-værdien er et mål for reservoireffekten i iodoform-opløsningen.

15
$$\text{RSF-værdien} = A_1 V_x e^{-K_1 V_x}$$

hvor V_x er volumenforholdet, hvor de to kurver skærer hinanden, dvs.

$$V_x = \frac{\ln \frac{A_1}{A_2}}{K_1 - K_2}$$

på lignende måde gælder:

20
$$\text{MSF-værdien} = \frac{0,3679 A_2}{K_2}$$

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør det nu muligt at foretage en fuldstændig analyse af iodindholdet i en iodoform-opløsning, ikke alene med hensyn til ligevægtsiod, nemlig det I_2^0 , der er tilgængeligt for hurtig afkimmings-
25 effekt, men også det samlede tilgængelige iod, der efterhånden kan anvendes til kimdræbende formål, herunder ligevægtsiodet, iodidioner i opløsning, samt reservoir-iod, der findes i PVP-komplekset. Så snart mængderne af de

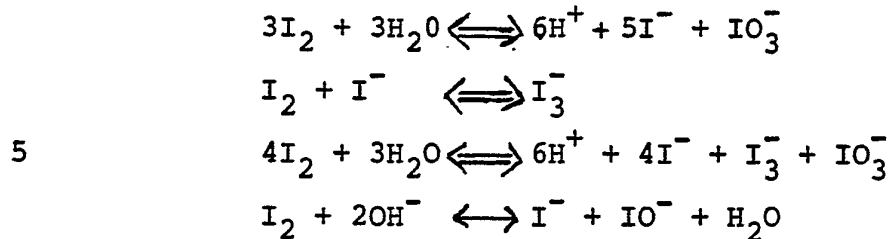
forskellige iod-arter er blevet analyseret, kan iodoformopløsningen derpå indstilles med hensyn til pH-værdien og den varierende ligevægtskonstant K med henblik på at tilvejebringe en større eller mindre mængde ligevægtsiod, 5 der er tilgængeligt for kimdræbende aktivitet, alt efter ønske. Dette betyder en afgjort fordel ved tilberedningen og anvendelsen af sådanne iodoformopløsninger, eftersom det nu er muligt at styre og overvåge den samlede kimdræbende virkning på basis af den analyse af iodoformopløsningen, 10 der er baseret på ekstraktionerne med et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel.

Opfindelsen skal i det følgende forklares nærmere under henvisning til tegningen, på hvilken 15 fig. 1 er en grafisk fremstilling af den fra en iodoformopløsning ekstraherede iodmængde som funktion af mængden af et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, idet mængden af dette opløsningsmiddel er blevet varieret i forholdsvis små trin, og 20 fig. 2 er en grafisk fremstilling af to særskilte ekstraktioner af iodoformopløsningen med forskellige mængder af med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, idet hver af de særskilte ekstraktioner er blevet udført under stærkt afvigende mængder eller forhold mellem opløsningsmiddel og iodoformopløsning til frembringelse af de to viste, tydeligt forskellige kurver. 25

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan anvendes til at analysere en hvilken som helst egnet iodoformopløsning. Sådanne iodoformopløsninger kan f.eks. tilberedes i overensstemmelse med den til USA's Pharmacopeia, 20. reviderede 30 udgave, hørende monografi om povidon-iodopløsninger. Hvilke som helst yderligere konventionelle tilsætninger til en sådan iodoformopløsning kan omfattes af analysen.

Selve det i iodoformopløsningen målte iodindhold kan være 35 af flere forskellige arter. F.eks. kan iod i en iodoform-

opløsning være tilbøjeligt til at dissocieres ifølge en hvilken som helst af følgende fire ligninger:



En iodoformopløsnings iodindhold er faktisk et mål for flere forskellige arter af iod, der findes i en sådan opløsning. F.eks. udgør ligevægts-iodet, I_2^0 , i opløsning et mål
 10 for den hurtigt kimdræbende aktivitet, der er umiddelbart tilgængeligt i et iodoform-præparat. Dette indhold af ligevægts-iod bestemmes som beskrevet ovenfor ved ekstraktion med et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, såsom heptan.

15 Det "samlede iod-indhold" i en iodoform-opløsning omfatter ikke alene dette ligevægts-iod, men også "reservoir-iodet", der, selv om det ikke er umiddelbart tilgængeligt til kimdræbende formål, ikke desto mindre kan omdannes til ligevægtsiod, til bekæmpelse af mikrober. Sådant reservoir-
 20 iod omfatter de forskellige iodid-ioner, såsom I_3^- , i opløsning, og i tillæg hertil alt det PVP-bundne iod. Efterhånden som ligevægtsiod ekstraheres ud af opløsningen, vil noget af dette reservoir-iod også omdannes til ligevægtsiod, nemlig I_2^0 . Betegnelsen "reservoir-iod" skyldes, at
 25 dette iod udgør et let tilgængeligt reservoir til erstatning af ud-ekstraheret ligevægts-iod.

Det "titrerbare" iod er selvsagt et mål på den del af en iodoform-opløsnings iodindhold, der er tilgængelig for titrering. Dette omfatter I_2^0 sammen med sådant frit iod
 30 I_2^0 , der indgår i triiodid-komplekset I_3^- . Dette triiodid-kompleks er faktisk en kombination af $\text{I}^- + \text{I}_2$, og derfor findes der frit iod, der er tilgængeligt for titrering, som bestanddel af dette triiodid-kompleks, og som ikke nød-

vendigvis udgør en del af ligevægts-iodet. Dette samlede "titrerbare" iod betegnes også som frit iod, herunder ligevægts-iodet, og den frie iod-del af triiodid-komplekset.

Andre vigtige parametre ved analysen af en iodoform-opløsning er fordelings- eller ligevægtskonstanterne K_1 og K_2 . Disse udgør et mål for forholdet mellem ligevægts-iodet og det samlede iodindhold i en iodoform-opløsning. Når ekstraktionen udføres ved et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, er disse konstanter også et mål for forholdet mellem iodkoncentrationen i den ekstraherende opløsningsmiddel-mængde og den i den vandige iodoform-opløsning tilbageværende iodmængde. Koncentrationen måles i mg/ml. Denne ligevægts- eller fordelingskonstant K varierer over området for de ekstraktioner, der er blevet udført med et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, og afhænger også af selve iodoform-opløsningens pH-værdi.

Ved udøvelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen ekstraheres en forudbestemt mængde af en iodoform-opløsning med specifikke, varierende mængder af et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, såsom heptan. Andre egnede med vand ikke-blandbare opløsningsmidler omfatter benzen, ethylether og cyclohexan. De ved ekstraktionerne anvendte forhold mellem opløsningsmiddel og iodoform-opløsning er forholdsvis små, nemlig i området fra ca. 1:1 til ca. 5:1. Der kan f.eks. udføres tre sådanne ekstraktioner med forholdene 1:1, 3:1 og 5:1. Derpå bestemmes iodkoncentrationerne i hver af de ved ekstraktionen anvendte mængder af med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel.

Ekstraktionen kan udføres ved at ryste en blanding af et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel og iodoform-opløsningen, hvorpå blandingen centrifugeres i en sædvanlig centrifuge. Derpå foretages en spektrofotometrisk måling af den iodmængde, der er absorberet i det med vand ikke-blandbare lag, og der tegnes en kurve af disse værdier som funktion af rumfanget af det med vand ikke-blandbare opløsnings-

middel, der blev anvendt ved ekstraktionen. I en foretrukken udførelsesform tegnes en kurve af værdiens naturlige logaritme ($\ln$) imod rumfangsforholdet mellem det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel og iodoform-opløsningen som anvendt under hver ekstraktion. En kurve, der passer til "de mindste kvadrater", tegnes gennem de punkter, der repræsenterer iod-absorptionen i det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel, idet kurven ekstrapoleres til det punkt, der svarer til rumfangsforholdet ved nul-opløsningsmiddel, dvs. kurvens "Y-skæringslinje", jfr. fig. 1.

Denne fra kurven aflæste, ekstrapolerede absorptionsværdi for nul-rumfang sammenlignes derpå med en referenceopløsning af iod i opløsningsmiddel, der tilberedes ved at opløse en forudbestemt mængde iod i det samme vandmættede opløsningsmiddel. Absorptionen af denne referenceopløsning bestemmes derpå spektrofotometrisk som nævnt ovenfor, idet den endelige iodmængde, der er tilgængelig for ekstraktion ved det til nul-rumfang svarende opløsningsmiddel-forhold, udregnes fra følgende ligning:

$$20 \quad \frac{\text{Absorption ved Y-aksen (rumfangsforhold nul)}}{\text{Absorption i ref.opl.}} \times \text{mg I}_2/\text{ml ref.opl.} = \frac{\text{(Iodkoncentration tilgængelig ved opløsningsmiddelrumfangsforhold nul)}}{\text{mg I}_2/\text{ml ref.opl.}}$$

Den fremkomne værdi omregnes derpå til mængden som mg/ml af ligevægts-iod i iodoform-opløsningen ved at dividere den iodkoncentration, der er tilgængelig for ekstraktion ved opløsningsmiddelrumfangsforhold nul, med den fordelingskonstant (K), der er bestemt for iod for det pågældende opløsningsmiddelsystem i overensstemmelse med følgende formel

$$\frac{\text{mg I}_2 \text{ i iodoform ved rumfangsforhold nul}}{\text{(K) bestemt for opløsningsmiddelsystemet}} = \text{mg ligevægts-iod pr. ml iodoformopløsning}$$

Herved findes den mængde i mg/ml af ligevægts-iod, der er til stede i iodoform-præparatet til udøvelse af dets mikrobiocidiske virkning. Koncentrationen af ligevægts-iod er et mål for iodoform-opløsningens mikrobiocidiske potentiale, og er uafhængig af mængden af titrerbart iod, 5 der er bestemt for den pågældende opløsning.

Det har vist sig, at iodoform-opløsninger, der indeholder forskellige mængder tilgængeligt iod og forskellige mængder ligevægts-iod, udøver en dræbende virkning, der står 10 i direkte forhold til den tilstedeværende mængde ligevægts-iod, men ikke til den samme opløsnings tilgængelige iod-indhold. En iodoform-opløsning med et større indhold af ligevægts-iod vil således udøve en mikrobiocidiske virkning, der er overlegen i forhold til en iodoform-opløsning, 15 der har et større indhold af titrerbart iod, men en mindre mængde ligevægts-iod.

Summen fra denne ligning vil svare til den iodkoncentration, der er tilgængelig for ekstraktionen i iodoform-opløsningen ved et rumfangsforhold mellem opløsningsmiddel 20 og iodoform-opløsning på nul. Denne iodkoncentration, der er tilgængelig for ekstraktion, er et mål for det endelige ligevægts-iod, der findes i iodoform-opløsningen. Denne værdi skal derfor omdannes til mængden i mg/ml af ligevægts-iod i iodoform-opløsningen ved at dividere den iod- 25 koncentration, der er tilgængelig for ekstraktion ved rumfangsforholdet nul, med fordelingskonstanten K som bestemt for iod for det pågældende opløsningsmiddelsystem.

Fra den i fig. 1 viste kurve bestemmes hældningen K ved skæringspunktet med Y-aksen. I overensstemmelse hermed 30 er det ved at dividere iodkoncentrationen ved rumfangsforholdet nul med værdien ved Y-skæringspunktet muligt at bestemme den endelige mængde ligevægts-iod, der findes i iodoform-opløsningen.

Den i fig. 1 viste kurve passer sammen med ligningen $Y_1 = A_1 e^{-K_1 V}$, hvor de enkelte symboler svarer til de i det foregående givne definitioner. Værdien af A_1 er således et mål for den endelige værdi af det ligevægts-
 5 iod, der er tilgængeligt for ekstraktion, efter division med k (A/k).

Den samme procedure kan udføres med ekstraktioner, hvor forholdet mellem det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel og iodoform-opløsning er større, såsom i størrelsesordenen 50:1 til ca. 150:1. Blandeprocessen i en centrifuge udføres på lignende måde, ligeså den endelige spektrofotometriske analyse. I denne situation fremkommer en anden krum kurve som funktion af volumenforholdet.

RSF-værdien og MSF-værdien kan bedømmes ud fra resultaterne af gentagne ekstraktioner ved, at den anden ligning $Y_2 = A_2 e^{-K_2 V}$ for denne anden gruppe ekstraktioner løses med hensyn til konstanterne A_2 og K_2 . Som det tydeligt fremgår af fig. 2, falder kurverne for disse to forskellige ekstraktionsområder sammen ved et bestemt rumfang V_x . Begge kurver er krumme, idet
 20 den første kurve nærmer sig V-aksen asymptotisk, og den anden kurve nærmer sig V-aksen asymptotisk.

Disse to særskilte kurver anvendes derfor til at bestemme RSF-værdien og MSF-værdien. Nærmere bestemt repræsenterer rumfangselementet C_x skæringspunktet for de to ligninger
 25 for Y_1 og Y_2 . Den iodmasse, der kan ekstraheres af dette rumfang, er et bekvemt mål for det mere letfjernelige eller mindre fastbundne iod. Det bestemmes helt enkelt som den af rumfanget V_x ekstraherede koncentration og ganges med dette rumfang, dvs.:

30 masse af ekstraheret $I_2 = A_1 V_x e^{-K_1 V_x}$, hvor

$$V_x = \frac{\ln (A_1/A_2)}{K_1 - K_2}$$

Denne størrelse har fået betegnelsen "relativ styrkefaktor" (RSF). På lignende måde udtrykkes den samlede iodmasse, der kan ekstraheres, som

$$\text{"maksimal styrkefaktor"} = A_2 V_m e^{-K_2 V_m} = \text{MSF}$$

- 5 hvor V_m er det rumfangs opløsningsmiddel, hvormed den største iodmængde kan ekstraheres. Denne ligning beskriver en parabel, hvis maksimum er:

$$\frac{d(V_m Y_2)}{d(V_m)} = 0$$

$$\text{dvs. } A_2 K_2 V_m e^{-K_2 V_m} = 0$$

- 10 Ved udvidelse ifølge binomialsætningen og ved udladelse af alle led efter det andet fås

$$A_2 K_2 V_m - A_2 K_2^2 V_m^2 = 0 \text{ og}$$

$$V_m = 1/K_2$$

$$\text{Ved indsættelse fås } \text{MSF} = \frac{A_2 e^{-1}}{K_2} = \frac{0,3679 A_2}{K_2}$$

- 15 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er det således ikke alene muligt at få et nøjagtigt mål for RSF-værdien, nemlig svarende til det iod, der er umiddelbart tilgængeligt til en hurtig kimdræbende virkning, men også for den samlede iodmængde, der findes i "reservoiret" og er tilgængelig i iodoform-opløsningen, dvs. MSF-værdien, for den endelige samlede kimdræbende aktivitet. Herved er der også taget hensyn til den variable karakter af ligevægtskonstanten K med hensyn til de to særskilte, krumme kurver, som optegnes. Som det let vil kunne ses, ændres denne ligevægts-
- 25 konstant i afhængighed af den mængde med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, der anvendes til ekstraktion, og afhænger også i stor udstrækning af pH-karakteren af den til ekstraktionen anvendte iodoform-opløsning. På grundlag af bestemmelsen af disse kurver er det således muligt
- 30 at justere ligevægtskonstanterne K_1 og K_2 ved at justere

iodofor-opløsningens pH-værdi med henblik på at opnå et mere ønskeligt niveau for ligevægtsiodet - enten højere eller lavere - som er umiddelbart tilgængeligt for kimdræbende virkning, dvs. RSF-værdien. Det bør her fremhæves, at de på hinanden følgende ekstraktioner kan udføres enten med stigende eller faldende mængder af med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel; nøjagtigt hvorledes ekstraktionen skrider frem, er ikke af kritisk betydning, så længe der anvendes forskellige mængder af med vand ikke-blandbare opløsningsmidler.

Der blev foretaget prøver for at bestemme ligevægts-iodets betydning for den mikrobedræbende aktivitet.

To vandige opløsninger af povidon-iod (ifølge USA's Pharmacopeia) blev tilberedt på en sådan måde, at den første opløsning indeholdt 330 mg/100 ml titrerbart eller tilgængeligt iod og 9,2 ppm ligevægts-iod og den anden opløsning indeholdt 440 mg/100 ml titrerbart iod og 0,9 ppm ligevægts-iod. Begge opløsninger blev indstillet på den samme pH-værdi. Den mikrobedræbende virkning på *B. pumilus*-sporer for begge opløsninger blev bestemt i parallelle forsøg ved måling af den tid, der kræves til at bevirke tre tierpotensers reduktion i antallet af *B. pumilus*-sporer, der var behandlet med den pågældende opløsning. De tre tierpotensers reduktion i antallet af organismer i forhold til begyndelsesantallet er anerkendt af United States Food and Drug Administration som virksom afkimning for et iodoform-præparat, og til disse forsøg blev denne værdi anvendt som objektive mål for mikrobedræbende virkning. Resultaterne er angivet i tabel 2.

Det viste sig, at den første opløsning (opløsning A), der havde det mindste indhold af titrerbart iod, men det største indhold af ligevægts-iod, bevirkede de tre tierpotensers reduktion af *B. pumilus*-sporer i løbet af mindre end 3 timer, medens den anden opløsning (opløsning B)

med det største indhold af titrerbart iod, men det mindste indhold af ligevægts-iod, krævede mere end 7,5 time til opnåelse af den samme tredobbelte logaritmiske reduktion af sporerne i forhold til begyndelsesantallet.

5

Tabel 2

Sammenhængen mellem titrerbart iod og ligevægts-iod og aflivningstiden (for B. pumulus-sporer)

	Prøveopløsning	Titrerbart* iod	Ligevægts-** iod	3 x log aflivnings- tid for B. pumulus- sporer
	Opløsning A	330mg/100 ml	9,2 ppm	< 3 timer
10	Opløsning B	470 mg/100 ml	0,9 ppm	> 7,5 timer

* Som bestemt ifølge USA's Pharmacopeia for Povidon-iod-opløsning

** Som bestemt ved den ovenfor omtalte fremgangsmåde

Denne undersøgelse viser klart ligevægts-iodets kritiske betydning for en iodoform-opløsnings mikrobetræbende styrke. Den resterende andel af mængden af titrerbart iod i iodoform-opløsningen virker som et iod-reservoir, hvorfra ligevægts-iodet erstattes, efterhånden som det forbruges af den mikrobielle og bio-organiske belastning. Denne vedvarende frembringelse af ligevægts-iod fra iod-reservoirret i iodoform-opløsningen muliggør en kontinuerlig kimdræbende virkning i nærværelse af forskellige bio-organiske og mikrobielle belastninger.

Det er vigtigt at finde det foretrukne koncentrationsområde for ligevægts-iod med henblik på opnåelse af en optimal kimdræbende virkning, selv om det teoretisk kan konstateres, at så længe som der er ligevægts-iod til stede, vil mikrober blive ødelagt. Imidlertid kræver det biologiske systems dynamik, at den hastighed, hvormed mikroberne ødelægges, skal være højere end deres regenerationshastighed. Et hvilket som helst stofs mikrobetræbende virkning afhænger af mange faktorer, herunder:

- a. organismens iboende modstandsdygtighed overfor mikrobedræbende midler,
- b. antallet af tilstedeværende organismer,
- c. det kimdræbende middels specifikke kimdræbende styrke, og
- 5 d. organismens regenerationsevne.

Det vides, at iod reagerer med visse fysiologiske organiske forbindelser, proteiner, kulhydrater og reducerende stoffer, såsom sulfhydrylgrupper, der findes i blod, pus og andre biologiske væsker. Disse stoffer, der findes i levende
10 cellematerialer, forbruger iod, og formindsker derved mængden af både ligevægts-iodet og reservoir-iodet i iodo-for-opløsningen, når denne anvendes til afkimmingsformål.

Det har uventet vist sig, at minimale mængder af iodat-ionen svækker den mikrobielle floras modstandsdygtighed
15 overfor iod, hvad der resulterer i en synergisme, der medfører, at betydeligt mindre mængder ligevægts-iod kræves til effektiv kimdræbende virkning. Selve iodat-ionen har ingen kimdræbende egenskaber, men, når organismer udsættes for iodat-ionen, kan der iagttages en svækkelse
20 af deres iboende biologiske modstandsdygtighed.

I en undersøgelse, der havde til formål at bedømme virkningen af iodat-forbindelsen til svækkelse af mikroorganis-
mers iboende modstandsdygtighed overfor kimdræbende midler, blev mikroorganismer udsat for iodat-forbindelsen
25 indenfor det fysiologiske pH-område. I dette pH-område er iodat-forbindelsens oxidationspotentiale praktisk taget forsvundet. Efter at have været udsat for iodat-forbindelsen blev organismerne skyllet rene for eventuelle rester af forbindelsen, og det viste sig, at aflivningstiden for
30 iod var betydeligt forkortet.

Det viste sig yderligere, at når iodat-forbindelsen blandes direkte med povidon-iod, og mikroorganismer udsættes for blandingen indenfor et fysiologisk pH-område, kan der iagttages en synergistisk virkning, idet iodoforens mikro-

bedrøbende virkning forbedres med ca. 50%. Således kunne modstandsdygtige organismer, der skulle udsættes for povidon-iod i 30 sek. til opnåelse af effektiv afkimning, nu aflives i løbet af mindre end 25 sek. efter blanding
5 med iodat-forbindelsen og povidon-iod-opløsningen.

Et foretrukket mængdeforhold mellem iod og iodat-forbindelse er 0,5 dele iod og 0,25 dele iodat-forbindelse, selv om det viste sig, at et så lavt forhold som 1 del iod til 1 del iodat-forbindelse kunne være virksomt for visse
10 organismers vedkommende.

Når en iodoform-opløsning anvendes til behandling af et stærkt forurenset sår, skal frembringelsen af ligevægts-iod ske ved en højere hastighed end, når den samme opløsning anvendes til behandling af et forholdsvis rent sår.
15 Så længe som reservoir-iodet er tilstrækkeligt til at opretholde niveauerne for ligevægtsiod, vil iodoform-præparatets mikrobedrøbende virkning forblive konstant, jfr. fig. 2. Den kimdrøbende virkning ophører, når der ikke længere findes noget reservoir-iod til rådighed til frembringelse af
20 nyt ligevægts-iod, efterhånden som dette forbruges i afkimmingsprocessens forløb. Eftersom fjernelsen af ligevægts-iod af den mikrobielle flora og den bio-organiske belastning modvirkes af iod-reservoiret efterhånden som der gendannes ligevægts-iod til erstatning af den forbrugte
25 mængde, bliver evnen til at frembringe ligevægts-iod kritisk, både med hensyn til den kimdrøbende aktivitets varighed og præparatets mikrobedrøbende styrke.

Den iod-reserve, som på et hvilket som helst givet tidspunkt står til rådighed til frembringelse af ligevægts-iod, omfatter både det iod, der befinder sig i opløsning
30 i anionisk form, og det iod, der fastholdes inden i de opviklede polymerkæder og i de mellem kæderne beliggende ikke-polære aggregater af povidon-polymerstrengene. Selv om hoveddelen af iod-reservoiret består af de opløste
35 anioniske iod-arter, som f.eks. I_3^- , I_5^- og I_7^- , sammen med

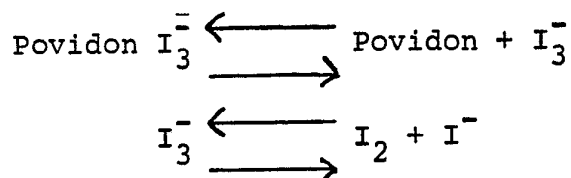
de øvrige polære iodholdige molekyldele, findes der andre iod-reservoirbestanddele, der bidrager med iod til frembringelse af ligevægts-iod. Disse iod-reservoirer omfatter det iod, der er bundet i de tre-dimensionelle, ikke-polære rum i det opviklede polymere molekyle. Sådanne tre-dimensionale områder dannes som følge af tilfældig opvikling af polymerkæden i vand på en sådan måde, at de hydrofile pyrrolidon-grupper vender udad mod vandet og derved skærmer den ikke-polære, aliphatiske $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$ 5 kæde. På denne måde vil polyvinylpyrrolidon i vand bevirke, at det uopløselige diatomiske iod indbygges i de hydrofobe ikke-polære områder, således at iod fordeles mellem opløsningsvandets molekyle og de hydrofobe dele i den opviklede polymere polyvinylpyrrolidons spiral.

15 I tillæg til de iod-atomer, der fastholdes inden i den opløste, opviklede polymers spiral, har det vist sig, at der mellem kæderne dannes aggregater, hvori både diatomisk og polært iod tilbageholdes. Ved polymerisering af monomeren, nemlig vinylpyrrolidon, dannes der en polymer 20 med stærkt varierende kædelængde. I opløsning består polyvinylpyrrolidonmolekylet af en bøjelig kæde, der strækkes til opnåelse af maksimal vekselvirkning med vand. Dersom polymerens koncentration i opløsning ændres, eller når opløste stoffer, såsom iod, tilsættes til opløsninger 25 af polymeren, optræder nye intramolekulære og intermolekulære bindingsreaktioner, der påvirker både polymerkædens molekulære form og det opløste iods mobilitet.

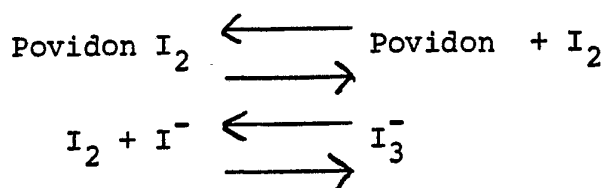
Når povidon-iod-opløsningerne fortyndes, forøges afstandene mellem polymerstrengene. De sammenpressede kæder udvider sig nu, således at der indtræder en maksimal vekselvirkning med det polære opløsningsmiddel. Dette bevirker en "disaggregation" af polymeren, og der frigøres oplagret reservoir-iod, der forøger den mængde iod, der indgår i opløsningens ligevægtsfunktioner. På denne måde indtræder 35 der en forøgelse af diatomisk iods opløselighed i vand, eftersom povidonet virker som et blandbart opløsningsmiddel

for iodet, når iodofoeren opløses i vand.

Den vigtigste iod-kilde til regeneration af ligevægts-iod er imidlertid den fremherskende iod-art I_3^- , der findes både i fri tilstand og bundet til povidon-polymerens polære hydrofile centre. Selv om den nøjagtige struktur af povidon-iodid-komplekset endnu ikke er blevet fuldt be-
 5 lyst, er det blevet vist, at polymeren povidon vil kombinere sig med ca. 1 mol iod for hvert mol monomer, og en sådan kombination indebærer en ion-binding. Selv om visse
 10 iod-anioner, som f.eks. I_5^- og I_7^- , dannes ved den selektive kompleksdannelse mellem iod i grundstofform og en passende forløber, hvorfra iod-anionen kan deriveres, udgør genvindingen af iod fra I_3^- -anionen den mest betydningsfulde reservoir-iod-art, der kan tages i betragtning for regenera-
 15 tion af ligevægts-iod. Disse ligevægtsfunktioner kan vises på følgende måde:



Efterhånden som ligevægts-iod forbruges, indtræder en
 20 forholdsmæssig forøgelse i mængden af I^- i opløsning, der forskyder retningen af de anioniske ligevægtsreaktioner og derved gør regenerationen af ligevægts-iod langsommere. Imidlertid vil, efterhånden som koncentrationen af udisso-
 cieret I_3^- vokser, det ikke-ioniske iod, der fastholdes
 25 inden i de opviklede kæder og af polymer-aggregaterne, indgå i særskilte ligevægtsreaktioner og danne en modvægt mod den forøgede koncentration af I^- :



Dette nye iodforråd vender retningen af de respektive anioniske iod-ligevægtsreaktioner og letter frembringelsen af nyt ligevægts-iod, hvorved den kimdræbende aktivitet opretholdes. På denne måde er de reaktioner, hvori anionisk iod indgår, ansvarlige for bibeholdelse af iodoformpræparatets umiddelbare kimdræbende styrke, medens det til rådighed stående forråd af ikke-ionisk iod muliggør opretholdelsen af den kimdræbende aktivitet ved at give iodoformpræparatet en mikrobedræbende evne som reaktion på den mikrobiologiske "efterspørgsel".

Polyvinylpyrrolidon eller povidon er homo-polymeren af 1-ethylenyl-2-pyrrolidinon og findes med molekylvægte inden for et vidt område. Povidon klassificeres ved K-værdier, der tildeles povidon-polymerene for at genspejle deres gennemsnitlige molekylvægt. Disse konstanter, dvs. K-værdier, afledes fra viskositetsmålinger i overensstemmelse med den velkendte Fikentscher's formel, og jo mindre K-værdien er, desto lavere er polymerens molekylvægt og iboende viskositet.

De på markedet tilgængelige povidon-polymere har K-værdier K-15, K-30, K-60 og K-90, og i vandige opløsninger har povidon K-15 og povidon K-30, der hører til den nederste del af polymerens molekylvægtområde, ringe indflydelse på viskositeten i koncentrationer under 10%, medens povidon K-60 og povidon K-90, der har højere gennemsnitlige molekylvægte, har en betydelig indflydelse på en opløsningsflydeegenskaber.

Povidon danner molekulære additionsforbindelser eller komplekser med mange stoffer, hvorved visse materialer, som f.eks. iod, gøres mere opløselige, men der kan også ske en udfældning af andre stoffer, som f.eks. polysyrer og taninner. Kompleksdannelsen er ofte ledsaget af tværbindingsdannelse i povidon-polymeren, afhængigt af mange forskellige faktorer, som f.eks. aktinisk lys, diazoforbindelser, oxidationsmidler og varme. Visse stoffer i en povidon-opløsning, samt visse pH-værdier, vil fremskynde tværbindings-

dannelsen mellem polymerstrengene, selv ved lavere temperaturer. Når en povidon-opløsning opvarmes til 100°C i det alkaliske pH-område, sker der en permanent ændring af polymeren, idet denne irreversibelt bliver uopløselig.

- 5 Lignende tværbindingændringer optræder, når der anvendes alkaliske natriumphosphatpuffere. Når der til en povidon-opløsning sættes oxidationsmidler, dannes tværbindinger med deraf følgende geldannelse i løbet af ca. 30 minutter, når kombinationen opvarmes ved moderate temperaturer på ca. 90°C .
- 10

- Tværbindingen af povidon-polymerstrengene medfører dannelse af polymer-aggregater, som "fanger" opløste stoffer. Konkurrencen mellem intramolekylær og intermolekylær tværbinding er et kontinuerligt fænomen, som også påvirkes af
- 15 mængden af ioniserende stoffer i opløsningen såvel som polymerens koncentration. I fortyndede opløsninger tjener polymerkædens mobilitet og de gennemsnitlige kæde-til-kæde-afstande mellem nabo-mikroradikaler til at formindske omfanget af intramolekylær tværbindingdannelse. Modsat
- 20 vil tværbindingdannelsen forøges, efterhånden som kæde-til-kæde-afstandene mellem nabo-mikromolekyler bliver kortere. Forgrening af den makromolekylære polymerkæde forhindrer de store molekyler i at lægge sig tæt op ad hinanden og i at forstyrre den ordnede indbyrdes indretning af mole-
- 25 kylerne og kæde-konfigurationen. Uregelmæssigheder i konfigurationen af den opviklede kæde medfører tilstedeværelsen af store tomme rum, der fyldes med opløsningsmiddel og/eller opløst stof.

- Undersøgelse af den optiske tæthed af povidon-iod-op-
- 30 løsninger med forskellige koncentrationer viser, at den optiske tæthed ikke afhænger lineært af iodo-for-koncentrationen, hvilket viser, at povidon-iod-komplekset har variabel struktur. Variationerne i povidon-iod-polymerkædens struktur genspejles også i den kendsgerning, at
- 35 iodofores stabilitet i vandig opløsning falder, når iodofores koncentration i opløsningen falder. Denne iagttagel-

se antyder, at det mellem polymeren og iodet dannede kompleks også omfatter polymerkædeaggregatet af både det tilpasningsdygtige iod og triiodid-ionen.

Den vekselvirkning ved polymerkæden, der fører til polymer-
5 aggregation, bidrager også til binding af andre ioner i opløsningen. Omfanget af polymer-aggregationen er en funktion af opløsningens samlede ionstyrke og af de forskellige, indbyrdes uafhængige ion-arter i opløsning. Dersom ionstyrken af den særlige iod-art i opløsningen forøges
10 i stor udstrækning, vil der optræde ionisk konkurrence, hvorved der sker både en frigørelse af den bundne triiodid-ion og en dissociation af polymer-aggregatet. Frigørelsen af den bundne triiodid-ion fører til en forøget koncentration af ligevægtsiod og formindsker viskositeten
15 af den opløste iodoform.

Frigørelsen af triiodid-ioner måles ved forhøjet lysabsorption i opløsningen med en forskydning af absorptionsmaxima. Undersøgelser af vekselvirkningen mellem triiodid-ionen og polymeren, polyvinylpyrrolidon, afslører, at triiodid-
20 ionen er komplekst bundet ret tæt på polymeren, således som det kommer til udtryk i variationerne i opløsningens optiske tæthed. Det viser sig således, at ikke alene er iod bundet til polymeren, men også triiodid-anionen er komplekst bundet på lignende måde.

25 Den intermolekylære vekselvirkning i polymeren indebærer i reglen hydrogenbindinger og coulomb-bindinger gennem pyrrolidon-ringene, der samvirker med en hydrogenion, som er anbragt mellem carbonyloxygenatomerne. Pyrrolidonringen er imidlertid som sådan ude af stand til at opretholde
30 iod-komplekset i vand, og vandige opløsninger af triiodid-ioner viser ingen forhøjelse i lysabsorptionen i nærværelse af N-methylpyrrolidon. Desuden vil det faste kompleks af N-methylpyrrolidon med iod spaltes, når det opløses i vand.

Det vides, at når polyvinylpyrrolidonmolekylet befinder sig i vandig opløsning, antager det en ret langstrakt, bøjelig kædekonfiguration, således at der opnås en størst mulig vekselvirkning med polymerens vandige opløsnings-

5 middel. Når der til en opløsning af polyvinylpyrrolidon sættes iod, sker der en tidsafhængig, ikke-konform ændring i polymerkonfigurationen og -rummet, idet polymeren "foldes", hvorved der opnås en mere virksom vekselvirkning med iod. Dersom der imidlertid sker en formindskelse af mæng-

10 den af vand i forhold til mængden af opløst polyvinylpyrrolidon, som f.eks. når polymerkoncentrationen stiger, eller der fjernes iod fra opløsningen, så vil polymerkonfigurationen ændres.

Denne ændring i strukturen af polyvinylpyrrolidon-iod-

15 komplekset i vandig opløsning kan påvises ved optisk tæthedsmåling af opløsninger og vides at være en funktion af forholdet mellem mængden af triiodid-ion i opløsningen i forhold til koncentrationen af polyvinylpyrrolidon-polymeren. Den optiske tæthed af en vandig opløs-

20 ning af polyvinylpyrrolidon-iod med et indhold af en konstant mængde triiodid-ion (I_3^-) vil stige, når koncentrationen af polyvinylpyrrolidon stiger.

Den optiske tæthed af triiodidet i opløsningen afspejler denne anions stabilitet. Ændringer i optisk tæthed antyder en tilsvarende ændring i retningen for dens ligevægts-

25 dissociationsreaktion i opløsningsmidlet. Derfor vil disse ændringer, når koncentrationen af polyvinylpyrrolidon forøges i forhold til rumfanget af det opløsende vand, eller når mængden af opløsende vand falder i forhold til

30 mængden af det i opløsningen tilstedeværende polyvinylpyrrolidon, påvirke mængden af triiodid-ion, der findes i opløsningen.

Når diatomisk iod bliver mere let tilgængeligt ved frigørelse fra polymeren, koordineres det med iodid-anionen

35 til dannelselse af den stabile triiodid-anioniske form. Den

dannede triiodid-ion indgår derpå i ligevægtsreaktionerne mellem opløsningsmidlet og anionen til tilvejebringelse af ligevægts-iod, som er den vigtige mikrobedræbende iod-art i iodoform-opløsningen. Det er på denne måde, at kom-
5 plekset af polyvinylpyrrolidon og iod tjener som iod-reserve til at frembringe mikrobedræbende ligevægts-iod efter behov. Efterhånden som iodet anvendes under afkimningsforløbet, bliver mere af polymeren polyvinylpyrrolidon tilgængelig til forøgelse af forholdet mellem polyvi-
10 nylpyrrolidon og opløsningsmiddel, således at nyt ligevægts-iod stilles til rådighed fra det frigjorte reserve-iod. I praksis vil påføringen af iodoform-opløsningen på det inficerede hudområde lette afdampningen af det vanlige opløsningsmiddel til forøgelse af polyvinylpyrro-
15 lidonkoncentrationen, hvad der også tilvejebringer reserve-iod efterhånden som afkimningen skrider fremad.

I de komplekser af polyvinylpyrrolidon og iod, der er tilgængelige på markedet, varierer iodindholdet fra 9 til 12 vægt-% som bestemt ved titrering og beregnet på basis
20 af tørstof. Derfor vil reserve-iodets tilgængelighed i iodoform-opløsningen variere mellem forskellige markedsprodukter, eftersom forskelle i iodindhold medfører forskelle i forholdet mellem polymer og anion og påvirker graden af dannelsen af bindinger i og mellem kæderne.

25 Det er kendt, at fortyndede opløsninger af polyvinylpyrrolidon-iod er mindre ældningsstabile end mere koncentrerede iodoform-opløsninger. Denne iagttagelse stemmer overens med, at det er påvist, at povidon-polymeren antager en ikke-formel skruelinieformet konfiguration og danner in-
30 termolekylære bindinger, der bevirker en udelukkelse af vand til opnåelse af en mere stabiliseret form. Eftersom graden af intermolekylær vekselvirkning falder ved fortynding, bliver en større mængde diatomisk iod gjort tilgængelig til frembringelse af de særskilte anioniske iod-
35 arter i opløsningen, som derpå indgår i ligevægtsreaktioner med opløsningsmidlet, og dermed formindsker den til

rådighed stående iod-reserve.

- Selv om det ville forventes, at en fortynding af en iodo-
for-opløsning ville medføre et fald i iod-koncentrationen,
har det overraskende vist sig, at der opstår en forøgelse
5 i ligevægts-iodkoncentrationen i den samme fortyndede
iodofor-opløsning. Ved fortynding af iodofor-opløsningen
bliver mere reserve-iod stillet til rådighed til omdan-
nelse til ligevægts-iod, således at opløsningens samlede
mikrobedræbende styrke forøges. Imidlertid gælder denne
10 iagttagelse kun inden for visse kritiske grænser. Det vil
være indlysende, at en uendelig stor fortynding, hvor der
opnås en iodoforkoncentration på 0, ikke medfører en maksi-
malt forøget ligevægts-iodkoncentration. På lignende måde
er der praktiske grænser for, hvor meget koncentrationen
15 af iodoforen i en opløsning kan forøges for at frigøre
reserve-iod til frembringelse af ligevægts-iod. I vand-
fri tilstand har det tørre, faste iodofor-kompleks ingen
mikrobedræbende styrke, eftersom der i fraværelse af op-
løsende vand ikke bliver frembragt noget ligevægts-iod.
- 20 I opløsning er polymeren normalt tilbøjelig til at danne
intermolekylære aggregater af den omtalte art, hvorved
det diatomiske iod holdes i en mere stabil form, men
denne aggregatdannelse indskrænker udnyttelsen af alt
det iod, der findes i iodofor-opløsningen, til frembringel-
25 se af ligevægts-iod.

- Det er kendt, at visse midler, såsom polysyrer, ammonium-
persulfat, alkaliske natriumphosphater, såvel som oxida-
tionsmidler, diazoforbindelser og opvarmning vil under-
støtte dannelsen af tværbindinger i polyvinylpyrrolidon-
30 polymeren. Det er vigtigt at erkende, at sådanne midler
som alkaliske phosphater og polysyrer, såvel som oxideren-
de stoffer er til stede i iodofor-opløsninger, og disse
stoffer kan lette aggregatdannelsen med heraf følgende
"indfangning" af iod.

Det viste sig, at når iodoform-opløsningens ionstyrke er mindst 0,1 g ion/l, er tilbøjeligheden til intermolekylær aggregatdannelse praktisk taget elimineret og nedbrydningen af aggregaterne i polymerkæden understøttet, således at hele iodindholdet gøres tilgængeligt til frembringelse af ligevægts-iod. Når ionstyrken ydermere indstilles til at ligge over den ovenfor angivne værdi, vil nedbrydning af aggregaterne ske, uanset hvorvidt polysyrer, alkaliske natriumphosphater og selv oxiderende stoffer, såsom iodat, er til stede i opløsningen.

I praksis kan opløsningens ionstyrke bestemmes ved måling af den elektriske ledningsevne og heraf følgende beregning. En sådan bestemmelse kan nemt udføres under fremstillingen af opløsningen, og passende ion-rumfang kan indstilles med henblik på at opnå en ionstyrke, der giver den bedste beskyttelse mod nedbrydning af aggregaterne i opløsningen. At polymeren er blevet stabiliseret imod nedbrydning af aggregaterne, kan ses af ændringerne i viskositetsmålingerne på polymeropløsningen.

Det har vist sig, at der til stadighed skal findes mindst 1 ppm ligevægts-iod for at opnå en virksom mikrobedræbende aktivitet under kliniske anvendelsesbetingelser, hvor den mikrobielle bio-organiske belastning hurtigt forbruger ligevægts-iodet. Dersom der ikke findes et tilstrækkeligt forråd af reserve-iod til frembringelse af ligevægts-iod, er stærkt fortyndede iodoform-opløsninger i alt væsentligt værdiløse til klinisk kimdræbende anvendelser, til trods for et højt indhold af ligevægts-iod.

Selv om det er blevet vist, at en iodoform-opløsnings mikrobedræbende styrke er en funktion af koncentrationen af ligevægts-iod, afhænger den kimdræbende nytte af hver enkelt iodoform-opløsning af det pågældende præparats evne til at regenerere ligevægts-iodet, efterhånden som det forbruges. Variationen i mængdeforholdet mellem iod og polyvinylpyrrolidon i iodoform-komplekset, således som det

er kendt ved de på markedet tilgængelige iodoform-råstoffer, er af væsentlig betydning for tilgængeligheden af reserve-iod til frembringelse af ligevægts-iod. Sådanne variationer fører derved til forskelle i de mikrobe-
5 dræbende virkninger styrke og vedholdenhed, ofte med katastrofale følger.

Ved tilstedeværelse af en høj bio-organisk belastning behøver en iodoform-opløsning en større evne til at regenerere ligevægts-iod, end hvad der behøves til afkimning
10 af et forholdsvis rent hudområde. Evnen til at regenerere ligevægts-iod sammen med den hastighed, hvormed sådant reserve-iod bliver tilgængeligt, er af kritisk betydning for det kimdræbende middels samlede ydeevne. Således kan der til tider behøves en yderst hurtig levering
15 af reserve-iod, medens på andre tidspunkter kan en langsom, stabil levering af reserve-iod være bedst egnet til at opfylde det pågældende behov.

Hvad den hastighed, hvormed reserve-iodet bliver tilgængeligt, angår, er det vigtigt at tage hensyn til den mulighed for vævsskader, der kan optræde, når meget store
20 mængder kimdræbende iod bringes i berøring med skrammede eller sårede hudområder. Til opnåelse af gode kimdræbende præparater er det derfor af væsentlig betydning, at der kan opnås et herredømme over den hastighed, hvormed reserve-
25 iod frigøres. Et iodoform-præparats evne til at gøre reserve-iod tilgængeligt til regeneration af ligevægts-iod kan måles ved at bestemme den samlede mængde eller masse diatomisk iod, der kan frigøres til frembringelse af ligevægts-iod. Kemisk set svarer dette til den samlede masse ligevægtsiod, der frembringes i den pågældende polyvinylpyrrolidon-opløsning til mikrobe-
30 dræbende virkning.

Den hastighed, hvormed iod-forrådets reserve-iod udnyttes, er proportional med den hastighed, hvormed ligevægts-iodet forbruges, og denne er proportional med iodets tryk i opløsningen eller den samlede koncentration af iod, der er
35

til rådighed til frembringelse af ligevægts-iod i præparatet.

Under forløbet af en klinisk afkenningsproces sker regenerationen af ligevægts-iod ved praktisk taget den samme hastighed, hvormed det forbruges, og en bekvem måde til bestemmelse af opløsningens evne til at levere ligevægts-iod har hidtil ikke været tilgængelig. Langvarige produkt-ydelsesundersøgelser, som f.eks. den prøve for kimdræbende aktivitet, der kendes under betegnelsen "glove juice", er blevet anvendt til måling af mikrobedræbende midlers vedholdenhed, men resultaterne af sådanne prøver kan ikke anvendes som mål for samlet eller maksimal kimdræbende styrke. Opfindelsen omfatter også en undersøgelsesmetode, som gør det muligt på bekvem måde at bestemme en iodoform-opløsnings evne til at frembringe ligevægts-iod under gentagen udnyttelse eller nedbrydning af dens indhold af ligevægts-iod.

Dersom det var muligt at ekstrahere hele den i opløsningen frembragte mængde ligevægts-iod til et tilstrækkeligt rumfang af et ikke-blandbart opløsningsmiddel og derpå bestemme den i opløsningsmidlet ekstraherede mængde ligevægts-iod, kunne der opnås et mål for præparatets maksimale styrke. Imidlertid er det ikke teknisk muligt at håndtere et sådant tilstrækkeligt stort rumfang af et ikke-blandbart opløsningsmiddel. En alternativ måde kunne være at anvende successive ekstraktioner med store rumfang af det ikke-blandbare opløsningsmiddel, indtil indholdet af ligevægtsiod i opløsningen var opbrugt. Eftersom den fra opløsningen fjernede mængde ligevægts-iod ved hvert punkt i ekstraktionen ville svare til dets udnyttelse, kan hastigheden af denne udnyttelse udtryk i mg ligevægts-iod pr. tidsenhed udtrykkes ved ligningen:

$$\frac{da}{dt} = kc$$

hvor k er proportionalitetskonstanten. Eftersom "a" vil have de samme dimensioner som "c", kan denne ligning nu

skrives som:

$$\frac{da}{dt} = ka$$

og, når der integreres fra tidspunktet 0 til et endeligt tidspunkt:

$$\begin{aligned} 5 \quad \frac{\ln a}{a_0} &= -kt \text{ og} \\ a &= a_0 e^{-kt} \end{aligned}$$

Eftersom "a" er mængden af frigjort ligevægts-iod ved hvert ekstraktionspunkt, og a_0 er den koncentration, der kan frigøres, vil a_0 være et mål for præparatets maksimale styrke. En kurve, der viser $\log a$, dvs. opløsningsmidlets koncentration af iod ved hver ekstraktion, som funktion af tid, skulle være lineær, eftersom:

$$\ln a = a_0^{-kt}$$

Det er vigtigt at bemærke, at proportionalitetskonstanten "k" er absorptionsligevægtskonstanten, der også definerer iodoform-opløsningens evne til at levere reserve-iod.

Målet for en iodoform-opløsning maksimale styrke bestemmes bekvemt ved at ekstrahere et rumfang af iodoform-opløsningen med en række portioner af stigende eller faldende rumfang af et ikke-blandbart opløsningsmiddel, såsom f.eks. heptan. Efterhånden som rumfanget af ekstraktionsopløsningsmidlet forøges eller formindskes, vil en progressivt større hhv. mindre iodmængde blive fjernet, når to successive forskellige opløsningsmiddelrumfang ekstraherer i hovedsagen den samme iodmængde, dvs., at processen er nået til et asymptotisk plateau, og ekstraktionen ophører. Den optimale tæthed af det ekstraherede iod i opløsningsmidlet måles, og den mængde iod, der er ekstraheret af det pågældende opløsningsmiddelrumfang (V_i) udtrykkes ved ligningen:

$$30 \quad Y_i = a(1 - me^{-kV_i})$$

hvor m er indholdet af ligevægts-iod i iodoform-opløsningen på ekstraktionstidspunktet og udtrykkes som en brøkdel af det samlede regenerationsligevægts-iod "a". Denne ligning beskriver den kendsgerning, at efterhånden som iod ekstraheres fra iodoform-opløsningen til opløsningsmidlet, er den-
 5 ne koncentration for et hvilket som helst opløsningsmiddelrumfang (V_i):

$$(-me^{-kV_i})$$

hvor m er indholdet af ligevægts-iod i opløsningen, og den
 10 i opløsningen tilbageværende iod-masse er:

$$1-me^{-kV_i}$$

Ved transformation af ovenstående ligning opnås:

$$Y_i = a-me^{-kV_i}$$

som ved en iterativ proces kan løses med henblik på "a".
 15 Asymptoten "a" er den samlede mængde reserve-iod eller udskifteligt iod ved forsøgstemperaturen og er et mål for opløsningens maksimale styrke. De ved den iterative proces opnåede resultater er identiske med den værdi, der findes ved hjælp af de forenklede ligninger på side 21 og
 20 22. Den maksimale styrkefaktor er således den mængde iod, der er tilgængeligt til frembringelse af ligevægts-iod, efterhånden som dette fjernes i løbet af præparatets mikrobedræbende aktivitet.

Ved i overensstemmelse med opfindelsen at bestemme indholdet af ligevægts-iod i iodoform-opløsningerne, bliver det
 25 derpå muligt at indstille mængden af ligevægts-iod til opnåelse af en effektiv kimdræbende aktivitet. I overensstemmelse med opfindelsen bør mængden af ligevægts-iod være mindst 1 ppm. I almindelighed vil mængder over 20 ppm
 30 ikke være nødvendige. I overensstemmelse hermed ligger den foretrukne koncentration ifølge opfindelsen mellem 2 og 15 ppm, og intervallet mellem 4 og 10 ppm foretrækkes endnu mere.

Som antydnet i det foregående styrkes iodoform-iodets kimdræbende aktivitet af iodat-ionen. Et sårområde eller lignende kan først behandles med en opløsning af iodat-ioner og derpå med iodoform-opløsningen. Det foretrakkes imidlertid, at

5 lade iodat-ionerne indgå i iodoform-opløsningen, fortrinsvis med et forhold mellem iod og iodat på mellem 2:1 og 1:1.

Det kimdræbende middel ifølge opfindelsen indeholder en vandig opløsning af povidon-iod og en iodatforbindelse i

10 opløsning, og midlet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at opløsningen indeholder mellem ca. 4 og 10 ppm ligevægts-iod, og at forholdet mellem iod og iodat er fra ca. 2:1 til 1:1.

15 Ifølge en yderligere foretrukken udførelsesform for opfindelsen tilsættes citronsyre til iodoform-iodat-opløsningen. Mængden af citronsyren ligger fortrinsvis mellem ca. 2 og 10 gange mængden af iodat-forbindelsen.

20 Opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved eksempler.

Eksempel 1

25 50 g povidon-iod, der er bedømt som havende 10 vægt-% tilgængeligt iod, opløses i 500 ml rensat vand. 20 ml af den således tilberedte iodoform-opløsning overføres med pipetter til en skruehættecentrifuge under tilsætning af et lige stort rumfang (20 ml) af vandmættet heptan, således at forholdet

30 mellem heptan og iodoform-opløsning er 1:1.

Den fremkomne blanding rystes i 5 minutter ved 25°C, hvorpå den centrifugeres i 2 minutter ved 3000 o/m. Absorptionen af iod til det øvre heptanlag måles derpå spektrofotometrisk

35 med en 1 cm-celle i et spektrofotometer af typen Beckman DU-7 mod vandmættet heptan med en maksimal absorption ved 525 nm og bestemmes som værende 0,196.

0

Dette ekstraktionstrin gentages, idet den samme mængde iodo-
for-opløsning med pipette overføres til skruehættecen-
trifugen, men med den forskel, at der nu anvendes 2 rumfang
heptan til 1 rumfang iodofor-opløsning (2:1). Det øvre hep-
5 tanlags absorption måles igen spektrofotometrisk efter
centrifugering med henblik på iod opløst i heptan, og be-
stemmes som værende 0,180.

- 10 Ekstraktion udføres igen som i det første to ekstraktions-
trin, men denne gang med 60 ml heptan, således at forhol-
det mellem heptan og iodofor-opløsning er 3:1. Centri-
fugering og absorptionsanalyse udføres på ny som i de før-
ste to ekstraktionstrin, idet absorptionen bestemmes som
15 værende 0,176.

Derpå indtegnes på et kurveblad den spektrofotometrisk
bestemte heptan-iod-absorption for hvert enkelt ekstrak-
tionstrin sammen med rumfangsforholdet mellem heptan og
20 iodofor-opløsning i hvert enkelt ekstraktionstrin. En
krum linie på basis af "de mindste kvadraters metode"
trækkes gennem de således indtegnede punkter, og kurven
ekstrapoleres til punktet svarende til et rumfangsforhold
på 0, dvs. kurvens skæringslinie med Y-aksen.

25

- Den således ekstrapolerede absorptionsværdi for et rumfangs-
forhold på 0 bestemmes til at være 0,205, idet denne absorp-
tionsværdi, efter omdannelse til I_2 -koncentration og divi-
sion med fordelingskoefficienten (48) er 1,17 ppm, hvad
30 der udgør mængden af ligevægts-iod.

- 0,1 g kaliumiodat, som på forhånd er opløst i 30 ml rensat
vand, tilsættes derpå. En pufferopløsning tilberedes ved at
opløse 6,60 g citronsyre og 19,20 g natriumcitrat i 100 ml
35 rensat vand, hvorpå pufferopløsningen tilsættes. pH-Værdien
indstilles til 4,8 med efter behov enten citronsyre eller
natriumcitrat. Derpå opløses 0,5 g kaliumiodat i 70 ml

0

renset vand, og denne opløsning tilsættes. Det ønskede slutvolumen på 1 ltr. opnås ved tilsætning af rensset vand. Undersøgelsen for ligevægts-iod udføres som beskrevet ovenfor og viser sig at give 3,3 ppm.

5

Eksempel 2

Eksempel 1 gentages med den forskel, at der nu anvendes 2 g kaliumiodat. Ved undersøgelsen for ligevægts-iod bestemmes værdien som 4,8 ppm.

10

Eksempel 3

Eksempel 1 gentages med den forskel, at pH-værdien indstilles til 4,8, og der tilsættes til opløsningen 4 g kaliumiodat. Værdien for ligevægts-iod viser sig at være 8,5 ppm.

15

Eksempel 4

Eksempel 1 gentages med den forskel, at der denne gang anvendes 45,5 g povidon-iod, der er bedømt som havende 11 vægt-% tilgængeligt iod. Den endelige værdi for ligevægts-iod, bestemt efter tilsætning af kaliumiodatet, viser sig at være 3,3 ppm.

20

25

Eksempel 5

Eksempel 4 gentages med den forskel, at der nu tilsættes 2 g kaliumiodat. Værdien for ligevægts-iod viser sig nu at være 4,8 ppm.

30

Eksempel 6

Eksempel 4 gentages med den forskel, at pH-værdien indstilles til 4,8, og der tilsættes 4 g kaliumiodat. Det endelige indhold af ligevægts-iod viser sig at være 8,5 ppm.

35

0

Eksempel 7

Eksempel 1 gentages med den forskel, at der nu anvendes
41,7 g povidon-iod, der er bedømt som havende 12 vægt-%
tilgængeligt iod. Værdien for ligevægts-iod, bestemt efter
5 tilsætningen af kaliumiodatet, viser sig at være 3,3 ppm.

Eksempel 8

Eksempel 7 gentages med den forskel, at der nu tilsættes
2 g kaliumiodat. Den endelige værdi for ligevægts-iod
10 viser sig at være 4,8 ppm.

Eksempel 9

Eksempel 7 gentages med den forskel, at pH-værdien nu ind-
stilles til 4,8, og der tilsættes 4 g kaliumiodat. Den ende-
15 lige værdi for ligevægts-iod viser sig at være 8,5 ppm.

20

25

30

35

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til bestemmelse af indholdet af ligevægts-iod i en vandig opløsning af en iodoform, hvilken opløsning indeholder iod bundet til iodoform og iod i opløsning, idet det bundne iod og det opløste iod er i indbyrdes ligevægt, ved hvilken en forudbestemt mængde af den vandige iodoformopløsning ekstraheres med en forudbestemt mængde vandublandbart opløsningsmiddel for iod, og iodindholdet i opløsningsmidlet bestemmes, k e n d e t e g n e t ved, at en forudbestemt mængde af den vandige iodoformopløsning underkastes et antal ekstraktioner, hver med en forskellig mængde af et vandublandbart opløsningsmiddel for iod, således at ligevægts-iod ekstraheres til hver af mængderne af det med vand ublandbare opløsningsmiddel, koncentrationerne af ligevægts-iodet i hver af mængderne af det med vand ublandbare opløsningsmiddel bestemmes, og de således bestemte koncentrationer af ligevægts-iod ekstrapoleres til en teoretisk nulværdi for det med vand ublandbare opløsningsmiddel, idet den ekstrapolerede nulværdi er mængden af ligevægts-iod i den vandige iodoformopløsning, hvilken mængde også udgør den mængde iod, der er tilgængelig for kimdræbende virkning.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den også omfatter regulering af pH-værdien i opløsningen og/eller tilsætning af iodationer til opnåelse af en forudbestemt mængde af ligevægts-iodet i iodoformopløsningen, hvorved der opnås en ønsket mikrobicid virkning.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af ligevægts-iod indstilles på en værdi i området 1-20 ppm.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af ligevægts-iod indstilles på en værdi i området 2-15 ppm.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af ligevægts-iod indstilles på en værdi i området 4-10 ppm.

5 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det vandublandbare opløsningsmiddel er heptan.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de forskellige mængder af vandublandbart opløsnings-
10 middel for iod er progressivt stigende mængder.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de forskellige mængder af vandublandbart opløsnings-
middel for iod er progressivt faldende mængder.

15

9. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at pH-værdien i opløsningen indstilles ved tilsætning af citronsyre i en mængde på mellem ca. 2 og 10 gange mængden af iodatforbindelsen, hvis der også tilsættes iodationer.

20

10. Kimdræbende middel indeholdende en vandig opløsning af povidon-iod og tillige en opløst iodatforbindelse, k e n -
d e t e g n e t ved, at opløsningen indeholder mellem ca. 4 og 10 ppm ligevægts-iod, og at forholdet mellem iod og
25 iodat er fra ca. 2:1 til 1:1.

11. Middel ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder citronsyre i opløsning.

30

FIG. 1

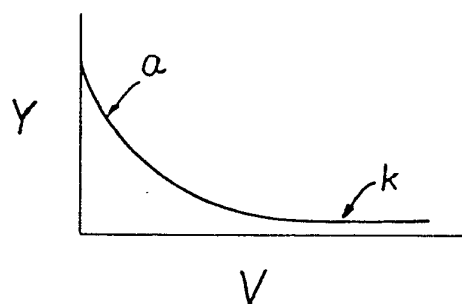


FIG. 2

